

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/070484 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 213/85**,
A61K 31/4418, C07D 405/04, 417/12, 409/12, A61K
31/443, 31/4436, A61P 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/01758

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. Februar 2002 (20.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 10 438.3 5. März 2001 (05.03.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ROSENTERER, Ulrich** [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal (DE). **KRÄMER, Thomas** [DE/DE]; Schneewittchenweg 37, 42111 Wuppertal (DE). **VAUPEL, Andrea** [DE/CH]; Dinkelbergstr. 64, CH-4125 Riehen (CH). **HÜBSCH, Walter** [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113 Wuppertal (DE). **DIEDRICHS, Nicole** [DE/DE]; Laurentiusstr. 12, 42103 Wuppertal (DE). **KRAHN, Thomas** [DE/DE]; Wiener Str. 29, 58135 Hagen (DE). **DEMBOWSKY, Klaus** [DE/US]; 289 Shawmut Avenue, Boston, MA 02116 (US). **STASCH, Johannes-Peter** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

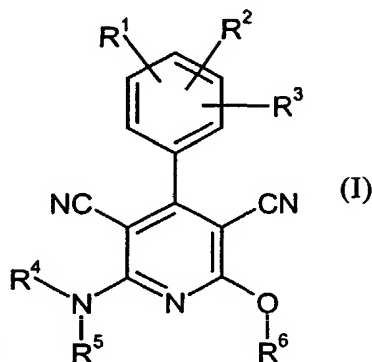
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 2-OXY-3,5-DICYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDINES AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-OXY-3,5-DICYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDINE UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The use of compounds of formula (I) as medicaments, novel compounds of formula (I) and a method for production thereof are disclosed. Compounds of formula (I) are effective as adenosine receptor ligands.

(57) Zusammenfassung: Es werden die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), als Arzneimittel sowie neue Verbindungen der Formel (I) und ein Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Verbindungen der Formel (I) wirken als Adenosinerezeptorliganden.

WO 02/070484 A1



Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Substituierte 2-Oxy-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten 2-Oxy-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine als Arzneimitteln sowie neue 2-Oxy-3,5-dicyano-4-aryl-6-aminopyridine und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Adenosin, ein Nucleosid aus Adenin und D-Ribose, ist ein endogener Faktor mit zellprotektiver Wirksamkeit, insbesondere unter zellschädigenden Bedingungen mit begrenzter Sauerstoff- und Substratversorgung, wie z.B. bei Ischämie in verschiedensten Organen (z.B. Herz und Gehirn).

Adenosin entsteht intrazellulär beim Abbau von Adenosin-5'-monophosphat (AMP) und S-Adenosylhomocystein als Zwischenprodukt, kann jedoch aus der Zelle freigesetzt werden und übt dann durch Bindung an spezifische Rezeptoren Funktionen als hormonähnliche Substanz oder Neurotransmitter aus.

Unter normoxischen Bedingungen ist die Konzentration des freien Adenosin im Extrazellulärraum sehr niedrig. Die extrazelluläre Konzentration von Adenosin erhöht sich in den betroffenen Organen jedoch dramatisch unter ischämischen bzw. hypoxischen Bedingungen. So ist beispielsweise bekannt, dass Adenosin die Thrombozyten-Aggregation hemmt und die Durchblutung der Herzkranzgefäße steigert. Weiterhin wirkt es auf die Herzfrequenz, auf die Ausschüttung von Neurotransmittern und auf die Lymphozyten-Differenzierung.

Diese Wirkungen von Adenosin zielen darauf ab, das Sauerstoffangebot der betroffenen Organe zu erhöhen bzw. den Stoffwechsel dieser Organe zu drosseln, um damit unter ischämischen oder hypoxischen Bedingungen eine Anpassung des Organstoffwechsels an die Organdurchblutung zu erreichen.

Die Wirkung von Adenosin wird über spezifische Rezeptoren vermittelt. Bekannt sind bisher die Subtypen A1, A2a, A2b und A3. Die Wirkungen dieser Adenosin-Rezeptoren werden intrazellulär durch den Botenstoff cAMP vermittelt. Im Falle der Bindung von Adenosin an die A2a- oder A2b-Rezeptoren kommt es über eine Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP, während die Bindung des Adenosin an die A1- oder A3-Rezeptoren über eine Hemmung der Adenylatzyklase eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehalts bewirkt.

10 Als "Adenosinrezeptor-selektive Liganden" werden erfindungsgemäß solche Substanzen bezeichnet, die selektiv an einen oder mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden und dabei entweder die Wirkung des Adenosin nachahmen (Adenosin-Agonisten) oder dessen Wirkung blockieren (Adenosin-Antagonisten) können.

15 Adenosinrezeptor-selektive Liganden lassen sich nach ihrer Rezeptorselektivität in verschiedene Klassen einteilen, so z.B. in Liganden, die selektiv an die A1- oder die A2-Rezeptoren des Adenosin binden, bei letzteren auch beispielsweise solche, die selektiv an die A2a- oder die A2b-Rezeptoren des Adenosin binden. Auch sind Adenosinrezeptor-Liganden möglich, die selektiv an mehrere Subtypen der Adenosinrezeptoren binden, so z.B. Liganden, die selektiv an die A1- und an die A2-, jedoch nicht an die A3-Rezeptoren des Adenosin binden.

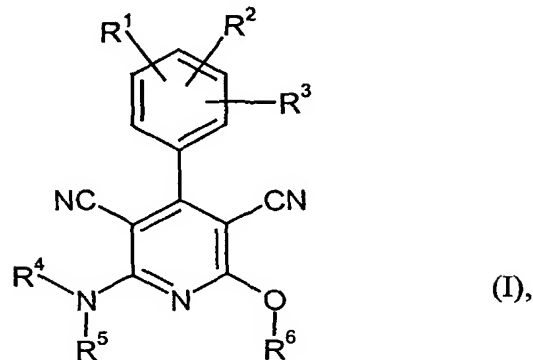
Die zuvor genannte Rezeptor-Selektivität lässt sich bestimmen durch die Wirkung der Substanzen an Zelllinien, die nach stabiler Transfektion mit der entsprechenden cDNA die jeweiligen Rezeptorsubtypen exprimieren (siehe hierzu die Druckschrift M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis." in J. Biol. Chem. 267 (1992) Seiten 10764-10770, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Die Wirkung der Substanzen an solchen Zelllinien lässt sich erfassen durch biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP (siehe hierzu die Druckschrift K.N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B.B. Fredholm, M.J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998) Seiten 1-9, deren Offenbarung hiermit im vollen Umfang durch Bezugnahme eingeschlossen ist).

Bei den aus dem Stand der Technik bekannten, als "adenosinrezeptor-spezifisch" geltenden Liganden handelt es sich überwiegend um Derivate auf Basis des natürlichen Adenosins (S.-A. Poulsen und R.J. Quinn, "Adenosine receptors: new opportunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998) Seiten 619-641; K. J. Broadley, "Drugs modulating adenosine receptors as potential therapeutic agents for cardiovascular diseases" in Exp. Opin. Ther. Patents 10 (2000) Seiten 1669-1692). Die aus dem Stand der Technik bekannten Adenosin-Liganden haben jedoch meistens den Nachteil, dass sie nicht wirklich rezeptorspezifisch wirken, schwächer wirksam sind als das natürliche Adenosin oder nach oraler Applikation nur sehr schwach wirksam sind. Daher werden sie aufgrund der zuvor genannten Nachteile überwiegend nur für experimentelle Zwecke verwendet.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, pharmakologisch aktive Substanzen aufzufinden oder bereitzustellen, die für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedenster Erkrankungen, insbesondere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (kardiovaskuläre Erkrankungen), geeignet sind und dabei vorzugsweise als Adenosinrezeptor-selektive Liganden wirken.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I),



5 worin

10 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C_1 - C_8)-Alkyl, das bis zu dreifach,
 unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_3 - C_7)-Cyclo-
 alkyl, (C_2 - C_4)-Alkenyl, (C_2 - C_4)-Alkynyl, Halogen oder (C_6 - C_{10})-Aryloxy
 substituiert sein kann, (C_6 - C_{10})-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig vonein-
 ander, durch Halogen, Nitro, (C_1 - C_4)-Alkoxy, Carboxyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy-
 carbonyl oder Mono- oder Di-(C_1 - C_4)-alkylamino substituiert sein kann,
 (C_1 - C_8)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_3 - C_6)-Cycloalkyl,
 (C_2 - C_4)-Alkenyl, (C_6 - C_{10})-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu
 15 drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C_6 - C_{10})-Aryloxy,
 Halogen, Cyano, (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl, Amino oder Mono- oder Di-(C_1 -
 C_4)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro,
 Cyano oder -NH-C(O)- R^7 bedeuten,

20 worin

R^7 (C_1 - C_8)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert
 sein kann, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder (C_6 - C_{10})-Aryl, das bis zu drei-
 fach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C_1 - C_4)-

Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

oder

5

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

10

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten,

15

oder

20

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

25

und

30

R⁶ (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N,

O und/oder S substituiert sein kann, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

5 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

Die zuvor genannten Substanzen, die gemäß der vorliegenden Erfindung zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen verwendet werden können, sind teilweise literaturbekannt (siehe Alvarez-Insua, Lora-Tamayo, Soto, Journal of Heterocyclic Chemistry 7, Seiten 1305-1309, (1970); Quintela et al., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 19, 555-557 (1984); Ballantyne, Drug Chem. Toxicol. 8, 171-173 (1985); Seada et al., Orient. J. Chem. 5, 273-280, (1989); Mishriki et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 113, 35-39 (1994); Quintela et al., Tetrahedron 52, 10497-10506 (1996)). Jedoch ist in der Literatur für die bekannten Verbindungen eine therapeutische Anwendung bisher nicht beschrieben worden. Dies geschieht erstmals im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. Gleichermäßen betrifft die vorliegende Erfindung auch die Tautomeren der Verbindungen der Formel (I).

Salze der Verbindungen der Formel (I) können physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure,

Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

5

Als Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin.

10

Als Hydrate bzw. Solvate werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser oder Koordination mit Lösungsmittelmolekülen eine Molekül-Verbindung bzw. einen Komplex bilden. Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate bzw. Solvate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

15

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als Prodrugs werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch oder solvolytisch).

20

25

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders angegeben, die folgende Bedeutung:

Halogen steht im Allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom. Ganz besonders bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

30

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl bzw. (C₁-C₄)-Alkyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl.

(C₂-C₄)-Alkenyl stehen im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

(C₂-C₄)-Alkynyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

(C₁-C₈)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy bzw. (C₁-C₄)-Alkoxy steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy, tert.-Butoxy.

(C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl steht im Allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem oder mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropyl-

amino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

5 (C₃-C₇)-Cycloalkyl bzw. (C₃-C₆)-Cycloalkyl steht im Allgemeinen für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind cyclische Alkylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

10 (C₆-C₁₀)-Aryl steht im Allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₆-C₁₀)-Aryloxy steht im Allgemeinen für einen wie zuvor definierten aromatischen Rest, der über ein Sauerstoffatom verknüpft ist.

15

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht im Allgemeinen für einen mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist.

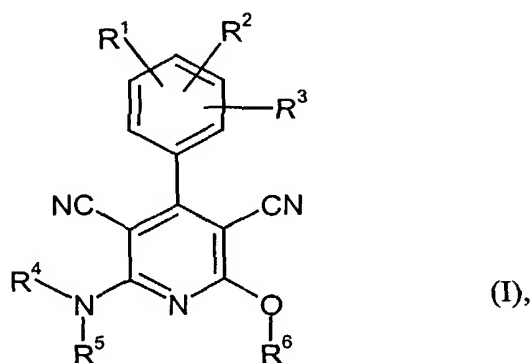
20 Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Oxdiazolyl, Isoxazolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl oder Benzimidazolyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heteroaromaten mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl ab. Im Allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen mit einem oder 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bevorzugt sind. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl, Imidazolyl oder Thienyl.

25

30 5- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht im Allgemeinen für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3

Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Dihydropyridinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Hexahydropyranyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit weniger Heteroatomen wie z.B. mit einem oder
 5 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S oder geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl ab. Bevorzugt sind gesättigte Heterocyclen mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, insbesondere Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

10 Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung neue Verbindungen der Formel (I)



worin

15 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann, (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein
 20 kann, (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-

C₄)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R⁷ bedeuten,

worin

5

R⁷ (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-

10

(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

oder

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

15

20

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten,

25

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo,

30

Fluor, Chlor, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

und

5

R⁶ (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

10

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

15

ausgenommen jedoch die folgenden Verbindungen der Formel (I), in denen die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die nachstehende Bedeutung haben:

20

- R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Ethyl
- R¹ = 4-Methyl; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Ethyl
- R¹ = 3-Methyl; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Ethyl
- R¹ = 4-Methoxy; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Ethyl
- R¹ = 4-Methoxy; R² = 3-Methoxy; R³ = 5-Methoxy; R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Ethyl
- R¹ = 2-Chlor; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Ethyl
- R¹ = 4-Chlor; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Ethyl
- R¹ = 3-Methyl; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Ethyl
- R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Methyl
- R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Propyl
- R¹ = R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Isopropyl
- R¹ = 2-Hydroxy; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Ethyl
- R¹ = 4-Fluor; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Methyl
- R¹ = 4-Methoxy; R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H; R⁶ = Methyl

25

30

- $R^1 = R^2 = -O-CH_2-O-$; $R^3 = R^4 = R^5 = H$; $R^6 = \text{Methyl}$.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

5 worin

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Tri-
fluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, (C_1-C_4) -Alkoxy, das durch
Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_2-C_4) -Alkenyl substitu-
10 iert sein kann, $-NH-C(O)-CH_3$ oder $-NH-C(O)-C_2H_5$ bedeuten,

oder

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe
15 $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O-$ stehen,

R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das durch Hydroxy,
 (C_1-C_4) -Alkoxy oder Cyclopropyl substituiert sein kann, Cyclopropyl, Benzyl
oder Pyridylmethyl bedeuten,

20

oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis
7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der
25 ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S im Ring enthalten kann
und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C_1-C_4) -
Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein kann

und

30

5 R^6 (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_1-C_6) -Alkyl, das durch (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_2-C_4) -Alkenyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert ist, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits durch Fluor, Chlor, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können, oder unsubstituiertes (C_4-C_6) -Alkyl bedeutet

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

15 R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, oder $-NH-C(O)-CH_3$ bedeuten, wobei die Alkoxyreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Cyclopropyl substituiert sein können,

20

oder

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe $-O-CH_2-O-$ stehen,

25

R^3 Wasserstoff bedeutet,

30

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, wobei die Alkylreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Cyclopropyl substituiert sein können, oder Cyclopropyl bedeutet,

R⁵ Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet,

und

5 R⁶ Methyl oder Ethyl bedeutet, die durch Pyridyl, Phenyl, das seinerseits durch Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Amino substituiert sein kann, Hydroxy oder Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy substituiert sind,

10 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R³ Wasserstoff bedeutet.

15 Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R² und R³ Wasserstoff bedeuten.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R⁴ Wasserstoff bedeutet.

20

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind, die sich in para und meta-Position zur Anknüpfungstelle des Pyridinrings befinden, und für eine Gruppe -O-CH₂-O- stehen.

25

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

30 R¹, R² und R³ unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cyclo-

alkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann, (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann,
5 (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro,
10 Cyano oder -NH-C(O)- R⁷ bedeuten,

worin

R⁷ (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert
15 sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

20 oder

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder
25 partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

R⁴ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei
30 Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-

C₈)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

und

5

R⁵ (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

10

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

15

20

und

R⁶ (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

25

30

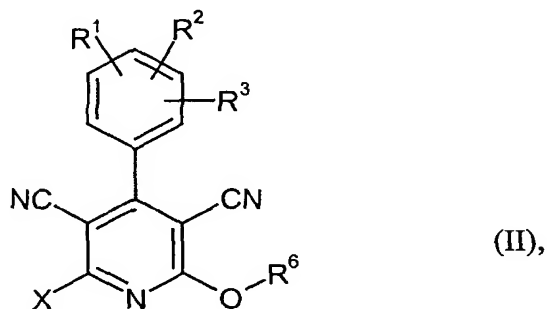
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Beispiele 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen aufgeführten Restdefinitionen bzw. Erläuterungen können untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen, beliebig kombiniert werden. Sie gelten für die Endprodukte sowie für die Vor- und Zwischenprodukte entsprechend.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)

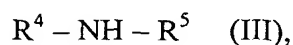


in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben und X für eine geeignete Abgangsgruppe, beispielsweise für Chlor, Brom, Methylthio oder Phenylthio steht,

20

in einem inerten Lösungsmittel mit Verbindungen der Formel (III)



in welcher

25

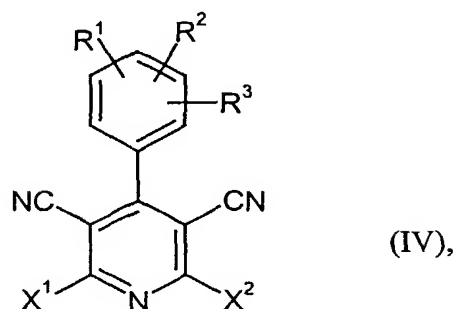
R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt

oder

5

[B] Verbindungen der Formel (IV)



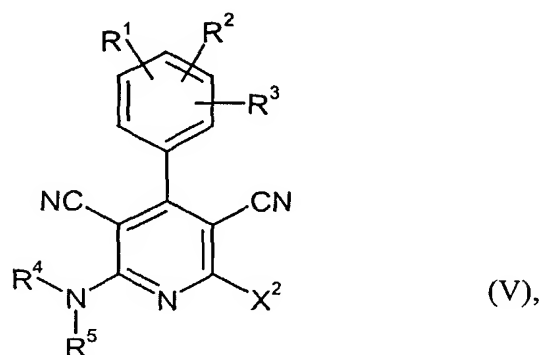
in welcher

10

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, und X^1 und X^2 unabhängig voneinander für geeignete Abgangsgruppen mit der zuvor definierten Bedeutung von X stehen,

15

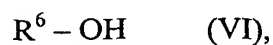
zunächst in einem inerten Lösungsmittel mit Verbindungen der Formel (III) in Verbindungen der Formel (V)



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und X^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und diese dann in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in einem inerten
5 Lösungsmittel, mit Verbindungen der Formel (VI)



in welcher

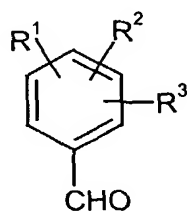
10 R^6 die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt

oder

15

[C] für den Fall, dass in Verbindungen der Formel (I) R^4 und R^5 jeweils für Wasserstoff stehen, Verbindungen der Formel (VII)



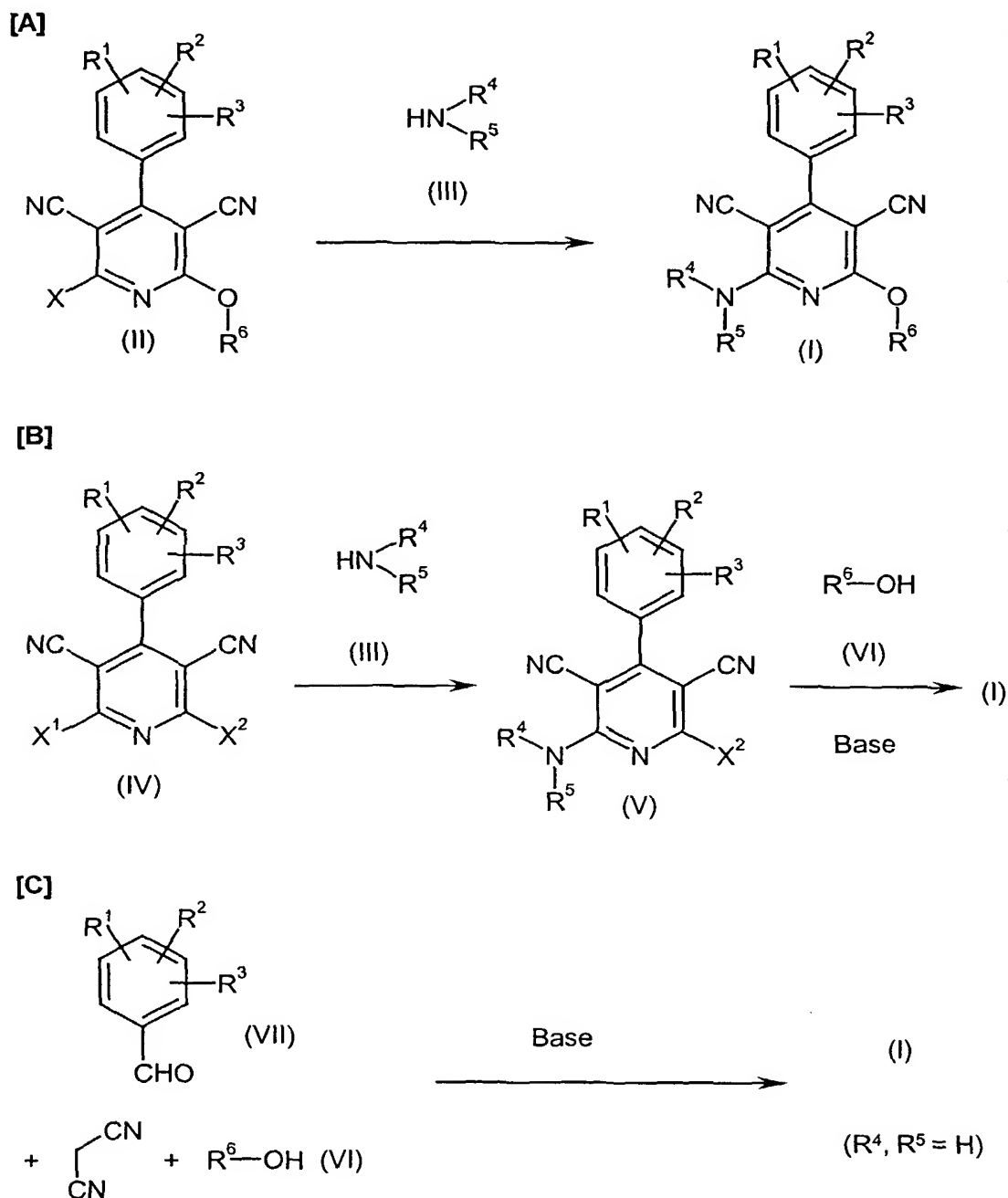
(VII),

20 in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls unter Zusatz eines inerten Lösungsmittels,
25 mit Malodinitril und Verbindungen der Formel (VI) umsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Formelschema beispielhaft erläutert werden:



Für den Verfahrensschritt [A]: (II) + (III) → (I) eignen sich als Lösungsmittel organische Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern.

5 Hierzu gehören Alkohole wie Methanol, Ethanol und Isopropanol, Ketone wie Aceton und Methyl ethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether und Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlen-

wasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Wasser ist als Lösungsmittel ebenso geeignet. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +150°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +80°C, insbesondere bei +20°C bis +40°C.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einem Überschuss an Verbindung (III), bevorzugt in einem Verhältnis von 2 bis 8 Mol der Verbindung (III) zu 1 Mol der Verbindung (II).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind dem Fachmann bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Methoden hergestellt werden [siehe beispielsweise J.M. Quintela, J.L. Soto, Anales de Quimica 79, 368-372 (1983)].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar.

Für den ersten Verfahrensschritt [B]: (IV) + (III) → (V) eignen sich als Lösungsmittel organische Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäure-butylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol,

Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+120^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+60^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+40^{\circ}\text{C}$.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einer äquivalenten Menge oder mit einem Überschuss an Verbindung (III), bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 8 Mol der Verbindung (III), besonders bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 2 Mol der Verbindung (III) zu 1 Mol der Verbindung (IV).

Die Umsetzung kann auch in Gegenwart von Hilfsbasen wie beispielsweise Trialkylaminen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, Alkalicarbonaten wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Amidinen wie DBN (1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en) oder DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) durchgeführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Methoden hergestellt werden [siehe beispielsweise Quintela et al., Heterocycles 38, 1299-1305 (1994)].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Methoden hergestellt werden [siehe beispielsweise

Quintela et al., Heterocycles 38, 1299-1305 (1994), Kambe et al., Synthesis, 531-533 (1981), Elnagdi et al., Z. Naturforsch. 47b, 572-578 (1991)].

Der zweite Verfahrensschritt [B]: (V) + (VI) \rightarrow (I) kann ohne Lösungsmittel in Substanz oder in einem Lösungsmittel stattfinden. Geeignet als Lösungsmittel sind organische Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Ketone wie Aceton und Methylethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäure-ethylester oder Essigsäure-butylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Wasser ist als Lösungsmittel ebenso geeignet. Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Acetonitril, 1,2-Dimethoxyethan und Tetrahydrofuran.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyl-lithium, Amine wie Triethylamin oder Pyridin, oder auch das Natrium- oder Kaliumsalz der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel (VI) selbst. Bevorzugt sind Kalium-tert.-butylat und Kaliumcarbonat.

Die Base kann hierbei in einem Verhältnis von 1 bis 10 Mol, bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 5 Mol, insbesondere in einem Verhältnis von 1 bis 4 Mol Base zu 1 Mol der Verbindung (VI) eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +120°C, bevorzugt im Bereich von +20°C bis +100°C, insbesondere bei +20°C bis +80°C.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden, z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

5

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einer äquivalenten Menge oder mit einem Überschuss an Verbindung (VI), bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 50 Mol der Verbindung (VI) zu 1 Mol der Verbindung (V).

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar.

15

Verfahren [C]: (VII) \rightarrow (I), wobei $R^4 = R^5 = H$, wird in Analogie zu einer literaturbekannten Methode durchgeführt [Alvarez-Insua et al., Journal of Heterocyclic Chemistry 7, 1305-1309 (1970)].

20

Die Umsetzung kann ohne Lösungsmittel in Substanz oder in einem Lösungsmittel stattfinden. Geeignet als Lösungsmittel sind organische Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Ketone wie Aceton und Methyl-ethylketon, acyclische und cyclische Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, Ester wie Essigsäureethylester oder Essigsäurebutylester, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chlorbenzol oder Dichlorethan oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin oder Dimethylsulfoxid (DMSO). Ebenso ist es möglich, Gemische der zuvor genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist die Umsetzung ohne Lösungsmittel in Substanz.

25

30

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium-

bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyl-lithium, Amine wie Triethylamin oder Pyridin, oder auch das Natrium- oder Kaliumsalz der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel (VI) selbst. Bevorzugt ist das Natrium- oder Kaliumsalz der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel (VI).

Die Base kann hierbei in einem Verhältnis von 1 bis 10 Mol, bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 5 Mol, insbesondere in einem Verhältnis von 1 bis 4 Mol Base zu 1 Mol der Verbindung (VII) eingesetzt werden.

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+180^{\circ}\text{C}$, bevorzugt im Bereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+160^{\circ}\text{C}$, insbesondere bei $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+120^{\circ}\text{C}$.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen mit einer äquivalenten Menge oder mit einem Überschuss an Verbindung (VI), bevorzugt in einem Verhältnis von 1 bis 50 Mol (VI) zu 1 Mol der Verbindung (VII).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind kommerziell erhältlich, dem Fachmann bekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar.

Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Formel (I) ein nicht vorhersehbares pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen geeignet.

Die Verbindungen der Formel (I) sind zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer ganzen Reihe von Erkrankungen geeignet, so beispielsweise insbesondere von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).

- 5 Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bzw. kardiovaskulären Erkrankungen beispielsweise insbesondere die folgenden Erkrankungen zu verstehen: Koronare Herzkrankheit, Hypertonie (Bluthochdruck), Restenose wie z.B. Restenose nach Ballondilatation von peripheren Blutgefäßen, Arteriosklerose, Tachykardien, Arrhythmien, periphere und kardiale Gefäß-
- 10 erkrankungen, stabile und instabile Angina pectoris und Vorhofflimmern.

Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch zur Reduktion des von einem Infarkt betroffenen Myokardbereichs.

- 15 Des Weiteren eignen sich die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag und transitorischen ischämischen Attacken.
- 20 Weitere Indikationsgebiete, für das sich die Verbindungen der Formel (I) eignen, sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereiches, wie z.B. Reizblase, erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion, und Krebs, daneben aber auch die Prophylaxe und/oder Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, wie z.B. Asthma und
- 25 entzündlichen Dermatosen, von neuroinflammatorischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie beispielsweise Zustände nach Hirninfarkt, der Alzheimer-Erkrankung, weiterhin auch von neurodegenerative Erkrankungen wie der Parkinson-Erkrankung, sowie von Schmerzzuständen.
- 30 Ein weiteres Indikationsgebiet sind beispielsweise insbesondere die Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege wie beispielsweise Asthma,

chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Bronchiektasen, zystische Fibrose (Mukoviszidose) und pulmonale Hypertonie.

5 Des Weiteren kommen die Verbindungen der Formel (I) auch beispielsweise insbesondere für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Leberfibrose und Leberzirrhose in Betracht.

10 Schließlich kommen die Verbindungen der Formel (I) beispielsweise insbesondere auch für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Diabetes, insbesondere Diabetes mellitus, in Betracht.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Substanzen der Formel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln und pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Krankheitsbilder mit den Substanzen der Formel (I).

20 Die pharmazeutische Wirksamkeit der zuvor genannten Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als selektive Liganden an einzelnen oder mehreren Subtypen der Adenosin-Rezeptoren, insbesondere als selektive Liganden an Adenosin-A1-, Adenosin-A2a- und/oder Adenosin-A2b-Rezeptoren, vorzugsweise als selektive Liganden an Adenosin-A1- und/oder Adenosin-A2b-Rezeptoren erklären.

25 Als "selektiv" werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Adenosinrezeptor-Liganden bezeichnet, bei denen einerseits eine deutliche Wirkung an einem oder mehreren Adenosin-Rezeptor-Subtypen und andererseits keine oder eine deutlich schwächere Wirkung an einem oder mehreren anderen Adenosin-Rezeptor-Subtypen zu beobachten ist, wobei bezüglich der Testmethoden für die Wirk-Selekti-

30

vität Bezug genommen wird auf die im Abschnitt A. II. beschriebenen Testmethoden.

Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) ist, dass sie gegenüber Adenosinrezeptor-Liganden des Standes der Technik selektiver wirken.

Insbesondere wirken Verbindungen der Formel (I), worin R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$ oder $-O-(CH_2)_3-O-$ stehen, im Allgemeinen selektiv an Adenosin-A1-Rezeptoren.

Insbesondere wirken Verbindungen der Formel (I), worin einer der Reste R^1 , R^2 oder R^3 für $-NH-C(O)-R^7$ steht und einer der Reste R^4 oder R^5 für Benzyl oder Pyridylmethyl steht, im Allgemeinen selektiv an Adenosin-A1- und Adenosin-A2b-Rezeptoren.

Die Rezeptorselektivität kann bestimmt werden durch die biochemische Messung des intrazellulären Botenstoffes cAMP in den transfizierten Zellen, die spezifisch nur einen Subtyp der Adenosinrezeptoren exprimieren. Im Falle von A2a- bzw. A2b-Agonisten (Kopplung bevorzugt über Gs-Proteine) wird dabei ein Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes, im Falle von A2a- bzw. A2b-Antagonisten eine Abnahme des intrazellulären cAMP-Gehaltes nach Vorstimulation mit Adenosin oder Adenosin ähnlichen Substanzen beobachtet (siehe Druckschriften B. Kull, G. Arslan, C. Nilsson, C. Owman, A. Lorenzen, U. Schwabe, B.B. Fredholm, "Differences in the order of potency for agonists but not antagonists at human and rat adenosine A2A receptors", *Biochem. Pharmacol.*, 57 (1999) Seiten 65-75; und S.P. Alexander, J. Cooper, J. Shine, S.J. Hill, "Characterization of the human brain putative A2B adenosine receptor expressed in Chinese hamster ovary (CHO.A2B4) cells", *Br. J. Pharmacol.*, 119 (1996) Seiten 1286-90, deren jeweilige Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist). Entsprechend führen A1-Agonisten (Kopplung bevorzugt über Gi-Proteine) zu einer Abnahme und A1-Antagonisten zu einem Anstieg im cAMP-Gehalt.

5 So eignen sich Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A1-Rezeptoren binden, bevorzugt zur Myokard-Protektion und zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Tachykardien, Vorhof-Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, akutem Nierenversagen, Diabetes, Schmerzzuständen sowie zur Wundheilung.

10 Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A2a-Rezeptoren binden, sind bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thrombo-embolischen Erkrankungen, von neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson sowie zur Wundheilung geeignet.

15 Verbindungen der Formel (I), die selektiv an Adenosin-A2b-Rezeptoren binden, eignen sich bevorzugt zur Prophylaxe und/oder Therapie der Leberfibrose, des Herzinfarkts, von neuroinflammatorischen Erkrankungen, der Alzheimer-Erkrankung, von urogenitaler Inkontinenz sowie von Atemwegserkrankungen wie beispielsweise Asthma und chronischer Bronchitis.

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der Formel (I), vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

25 Für die Applikation der Verbindungen der Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, rektal, lokal, wie z.B. bei Implantaten oder Stents, oder äußerlich wie z.B. transdermal. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im Allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten auch allgemein übliche Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,1 bis etwa 10 000 µg/kg, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 1 000 µg/kg, insbesondere etwa 1 µg/kg bis etwa 100 µg/kg Körpergewicht, zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die

Menge etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 5 mg/kg, insbesondere etwa 1 bis etwa 4 mg/kg Körpergewicht.

5 In Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt, kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen.

10 Die vorliegende Erfindung wird an den folgenden Beispielen veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

A. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**I. Nachweis der kardiovaskulären Wirkung****5 Langendorff-Herz der Ratte:**

Narkotisierten Ratten wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende Perfu-
10 sionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden
15 Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.

II. Nachweis der Rezeptorselektivität**a) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- und A3-Rezeptorselektivität**

20

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b und A3 transfiziert. Die Bindung der Substanzen an die A2a- oder A2b-Rezeptorsubtypen wird bestimmt durch Messung des intrazellulären cAMP-Gehaltes in diesen Zellen mit einem kon-
25 ventionellen radioimmunologischen Assay (cAMP-RIA).

Im Falle der Wirkung der Substanzen als Agonisten kommt es als Ausdruck der Bin-
dung der Substanzen zu einem Anstieg des intrazellulären cAMP-Gehaltes. Als Refe-
renzverbindung dient in diesen Experimenten die Adenosin-analoge Verbindung
30 NECA (5-N-Ethylcarboxamido-adenosin), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosin-Rezeptor-Subtypen bindet und eine agonistische Wirkung besitzt

(Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedeberts Arch Pharmacol, 357 (1998), 1-9).

5

Die Adenosin-Rezeptoren A1 und A3 sind an ein Gi-Protein gekoppelt, d.h. eine Stimulation dieser Rezeptoren führt zu einer Inhibition der Adenylatcyclase und somit zu einer Senkung des intrazellulären cAMP-Spiegels. Zur Identifizierung von A1/A3-Rezeptor-Agonisten wird die Adenylatcyclase mit Forskolin stimuliert. Eine
10 zusätzliche Stimulation der A1/A3-Rezeptoren hemmt jedoch die Adenylatcyclase, so dass A1/A3-Rezeptor-Agonisten über einen vergleichsweise geringen Gehalt der Zelle an cAMP detektiert werden können.

15

Für den Nachweis einer antagonistischen Wirkung an Adenosin-Rezeptoren werden die mit dem entsprechenden Rezeptor transfizierten, rekombinanten Zellen mit NECA vorstimuliert und die Wirkung der Substanzen auf eine Reduktion des intrazellulären cAMP-Gehalts durch diese Vorstimulation untersucht. Als Referenzverbindung dient in diesen Experimenten XAC (xanthine amine congener), die nicht selektiv, aber mit hoher Affinität an alle Adenosinrezeptor-Subtypen bindet und eine
20 antagonistische Wirkung besitzt (Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530).

b) Adenosin-A1-, A2a-, A2b- Rezeptorselektivität

25

Zellen der permanenten Linie CHO (Chinese Hamster Ovary) werden stabil mit der cDNA für die Adenosin-Rezeptor-Subtypen A1, A2a, A2b transfiziert. Die Adenosin A1 Rezeptoren sind über G_i-Proteine und die Adenosin A2a und A2b Rezeptoren über G_s-Proteine an die Adenylatcyclase gekoppelt. Entsprechend wird die cAMP-
30 Bildung in der Zelle inhibiert bzw. stimuliert. Über einen cAMP-abhängigen Promotor wird danach die Expression der Luziferase moduliert. Der Luciferase-Test

wird mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf einem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z.B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur
5 pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Roboter-gestützten Substanztest-Screening wird das folgende Testprotokoll verwendet:

Die Stammkulturen wird in DMEM/F12 Medium mit 10 % FCS (fötales Kälberserum) bei 37°C unter 5 % CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2-3 Tagen 1:10
10 gesplittet. Testkulturen werden von 1000 bis 3000 Zellen pro Napf in 384-well Platten ausgesät und ca. 48 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wird das Medium durch eine physiologische Kochsalzlösung (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂•6H₂O, 5 mM NaHCO₃, pH 7,4) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen werden 3 mal 1:10 mit dieser physiologischen Kochsalzlösung
15 verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5%) So erhält man Substanzendkonzentrationen von beispielsweise 5 µM bis 5 nM. 10 Minuten später wird Forskolin zu den A1 Zellen zugegeben und anschließend werden alle Kulturen für 4 Stunden bei 37°C inkubiert. Danach wird zu den Testkulturen 35 µl Lösung, bestehend zu 50 % aus Lysereagenz (30 mM di-
20 Natriumhydrogenphosphat, 10 % Glycerin, 3 % TritonX100, 25 mM TrisHCl, 2 mM Dithiotreitol (DTT), pH 7,8) und zu 50% aus Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, ca. 1 Minute geschüttelt und die Luciferase-Aktivität mit einem Kamerasystem gemessen.

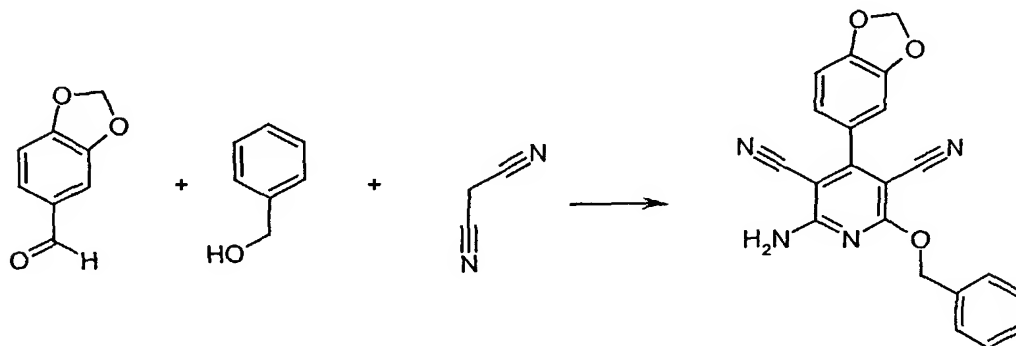
B. Ausführungsbeispiele**Verwendete Abkürzungen:**

DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
THF	Tetrahydrofuran
i. V.	im Vakuum

5

Beispiel 1

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril



10

344 mg (15 mmol) Natrium werden in 20,7 ml Benzylalkohol gelöst. Dann werden 660 mg (10 mmol) Malodinitril und 750 mg (5 mmol) Piperonal zugegeben und ca. 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 20 ml Wasser versetzt und mit 1N Salzsäure neutral gestellt. Es wird dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Der Eindampfrückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan als Elutionsmittel) gereinigt.

15

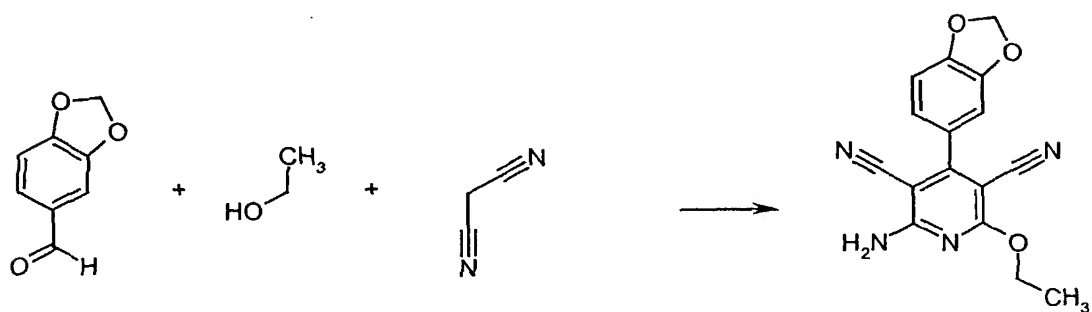
Ausbeute: 872 mg (= 40,1 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 370, gefunden $[M+H]^+ = 371$

NMR-Spektrum: [^1H -NMR, DMSO- d_6] 5,45 [2H] s; 6,15 [2H] s; 7,0 - 7,2 [3H] m;
7,3 - 7,6 [5H] m; 7,8 - 8,2 [2H] s breit.

5 Beispiel 2

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-ethoxy-3,5-pyridindicarbonitril



10

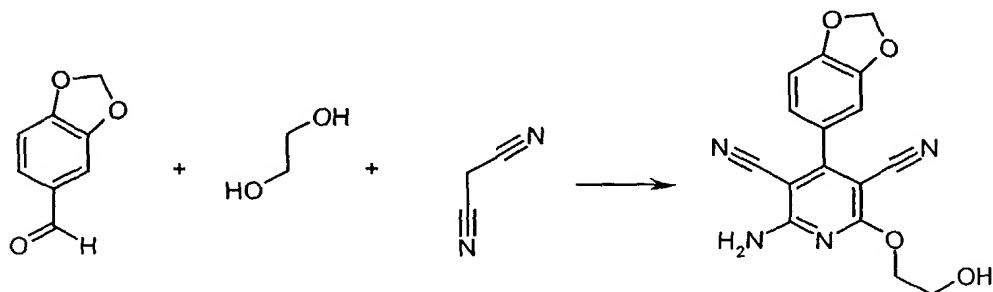
Die Verbindung wird analog zu Beispiel 1 hergestellt.

Ausbeute: 850 mg (= 41,4 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 308, gefunden $[M+H]^+ = 309$

15 Beispiel 3

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(2-hydroxyethoxy)-3,5-pyridindicarbonitril



20

Die Verbindung wird analog zu Beispiel 1 hergestellt.

Ausbeute: 1100 mg (= 50,9 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 324, gefunden $[M+H]^+ = 325$

Beispiel 4

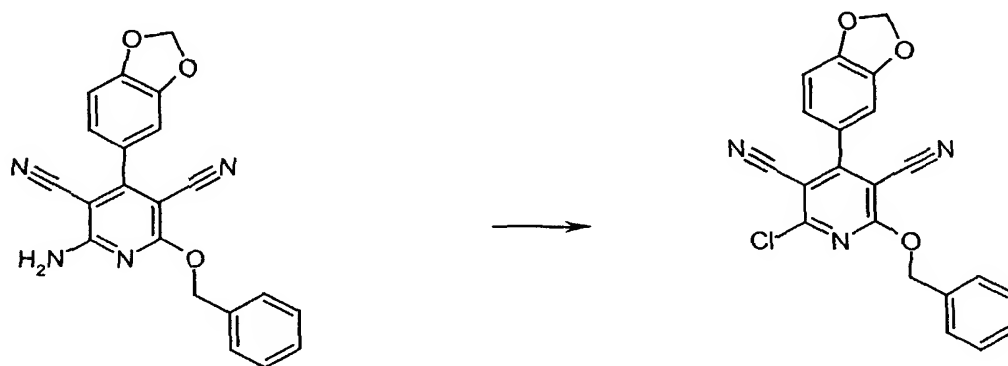
5

2-Ethylamino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril

1. Stufe:

2-Chlor-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril

10

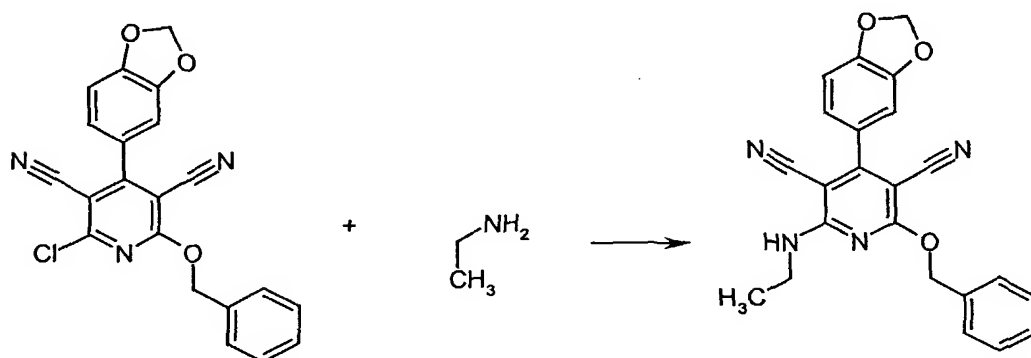


400 mg (1,08 mmol) 2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril (Beispiel 1) werden in 10 ml Acetonitril gelöst. Dann werden 759 mg (0,87 ml, 6,48 mmol) Isoamylnitrit und 871 mg (6,48 mmol) Kupfer(I)chlorid zugegeben und ca. 16 h bei 40°C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann mit 1N Salzsäure verdünnt und dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus Dichlormethan/Methanol kristallisiert.

20

Ausbeute: 214 mg (= 50,9 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 389, gefunden $[M+H]^+ = 390$

2. Stufe:**2-Ethylamino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril**

5

30 mg (0,08 mmol) 2-Chlor-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril (Beispiel 4, 1. Stufe) werden zusammen mit 10,4 mg (0,23 mmol) Ethylamin in 0,12 ml THF ca. 16 h geschüttelt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt, das auskristallisierte Produkt abgesaugt und i. V. getrocknet.

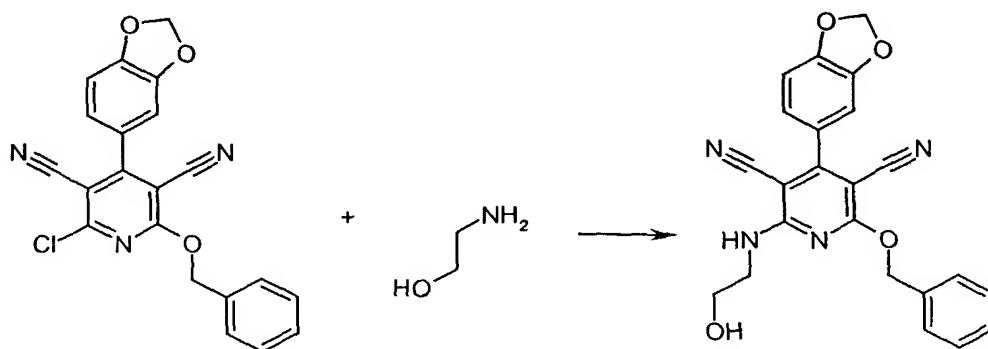
10

Ausbeute: 22 mg (= 72,7 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 398, gefunden $[M+H]^+ = 399$

Beispiel 5

15

2-(2-Hydroxyethylamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril

30 mg (0,08 mmol) 2-Chlor-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril (Beispiel 4, 1. Stufe) werden zusammen mit 14,1 mg (0,23 mmol) 2-Hydroxyethylamin in 0,5 ml THF ca. 16 h geschüttelt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser versetzt, das auskristallisierte Produkt abgesaugt und i.V. getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan und Dichlormethan/Methanol 50:1 als Eluens gereinigt.

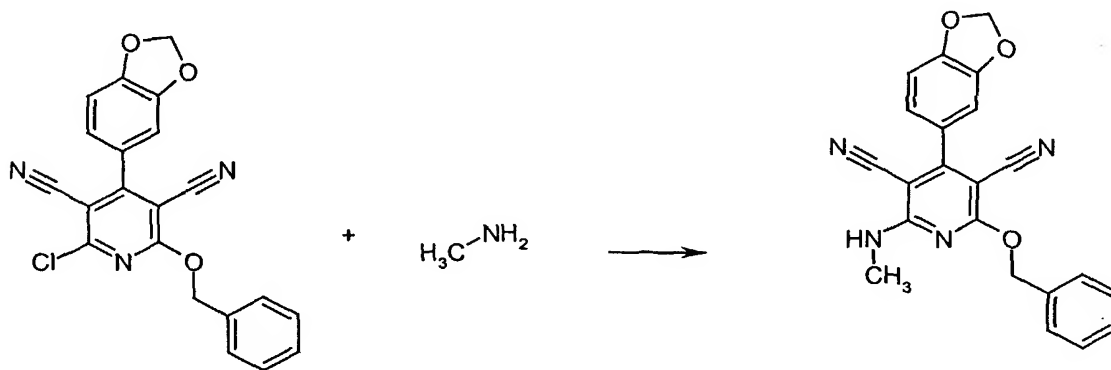
Ausbeute: 16 mg (= 50 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 414, gefunden $[M+H]^+ = 415$

NMR-Spektrum: [^1H -NMR, DMSO- d_6] 3,55 [4H] s; 4,8 [1H] s; 5,5 [2H] s; 6,15 [2H] s; 7,0 - 7,2 [3H] m; 7,3-7,6 [5H] m; 8 [1H] s.

Beispiel 6

2-Methylamino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril



Die Verbindung wird analog zu Beispiel 4, 2. Stufe hergestellt.

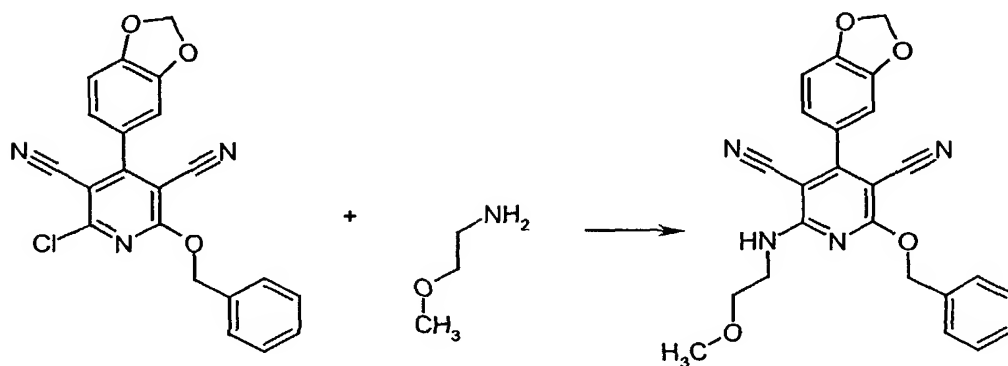
Ausbeute: 26 mg (= 88,9 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 384, gefunden $[M+H]^+ = 385$

Beispiel 7

2-(2-Methoxyethylamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril

5



Die Verbindung wird analog zu Beispiel 4, 2. Stufe hergestellt.

Ausbeute: 27 mg (= 82,8 % d. Th.)

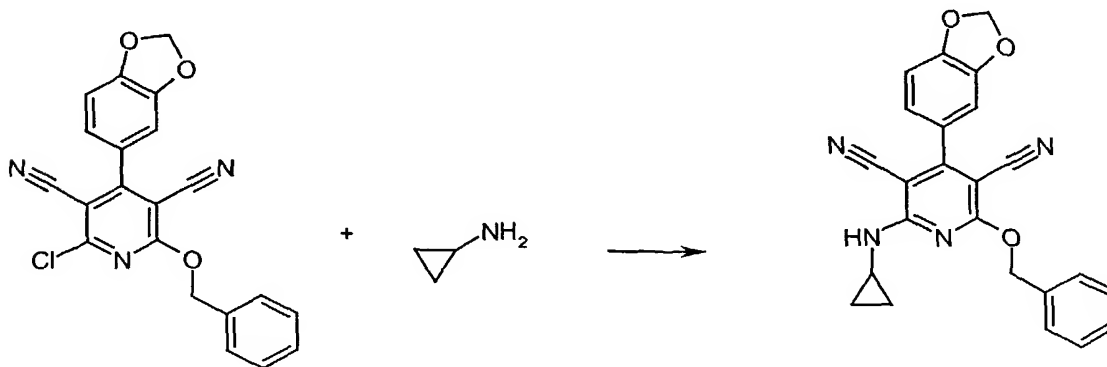
10

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 428, gefunden $[M+H]^+ = 429$

Beispiel 8

2-Cyclopropylamino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril

15



Die Verbindung wird analog zu Beispiel 4, 2. Stufe hergestellt.

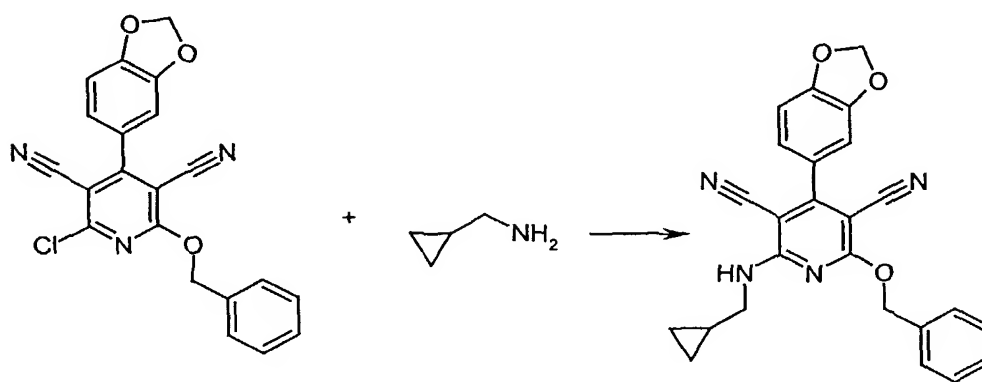
Ausbeute: 24 mg (= 76,9 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 410, gefunden $[M+H]^+ = 411$

Beispiel 9

5

2-Cyclopropylmethylamino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-benzyloxy-3,5-pyridindicarbonitril



10

Die Verbindung wird analog zu Beispiel 4, 2. Stufe hergestellt.

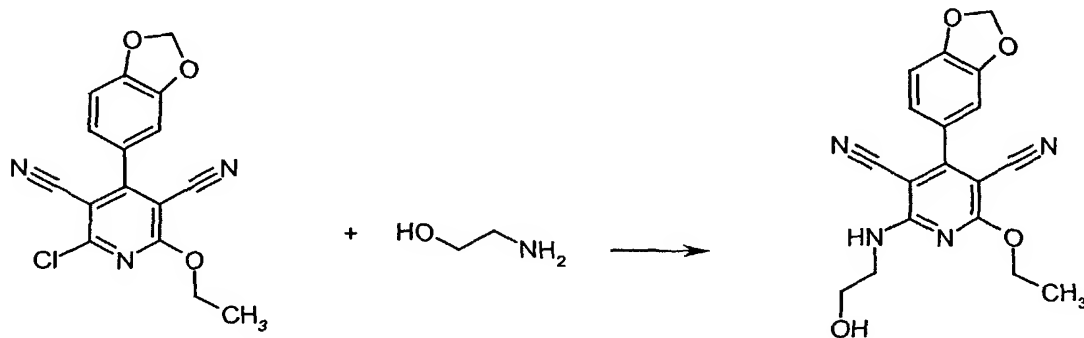
Ausbeute: 24 mg (= 73,5 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 424, gefunden $[M+H]^+ = 425$

Beispiel 10

2-(2-Hydroxyethylamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-ethoxy-3,5-pyridindicarbonitril

5



Das Edukt 2-Chlor-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-ethoxy-3,5-pyridindicarbonitril wird analog zu Beispiel 4 - 1. Stufe hergestellt, das Produkt 2-(2-Hydroxyethylamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-ethoxy-3,5-pyridindicarbonitril wird analog zu Beispiel 4, 2. Stufe hergestellt.

10

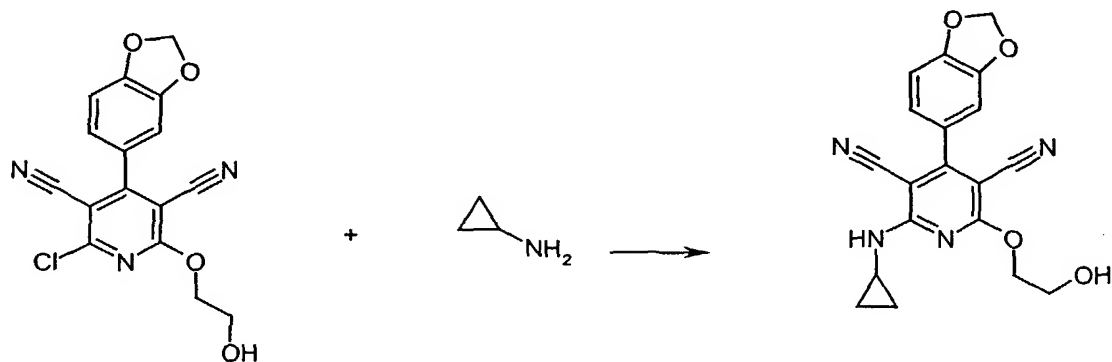
Ausbeute: 22 mg (= 39,9 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 352, gefunden $[M+H]^+ = 353$

Beispiel 11

2-Cyclopropylamino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(2-hydroxyethoxy)-3,5-pyridin-dicarbonitril

5



Das Edukt 2-Chlor-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(2-hydroxyethoxy)-3,5-pyridin-dicarbonitril wird analog zu Beispiel 4 - 1. Stufe hergestellt, das Produkt 2-Cyclopropylamino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(2-hydroxyethoxy)-3,5-pyridindicarbonitril wird analog zu Beispiel 4, 2. Stufe hergestellt.

10

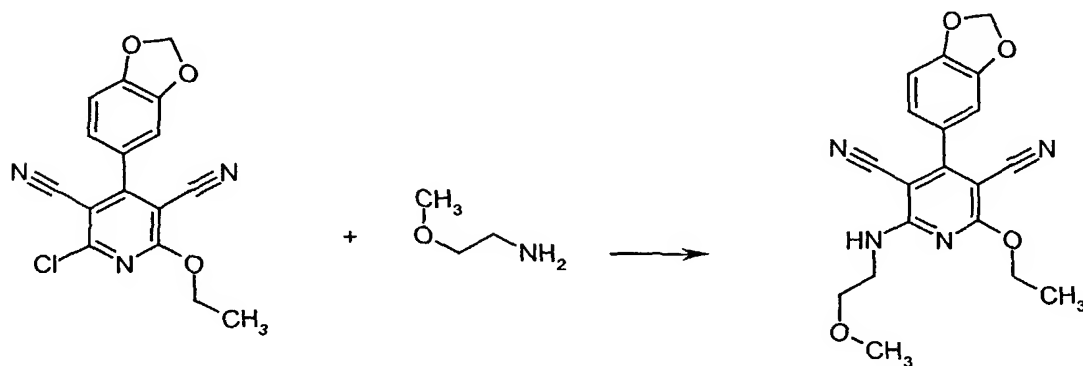
Ausbeute: 51 mg (= 80 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 364, gefunden $[M+H]^+ = 365$

Beispiel 12

2-(2-Methoxyethylamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-ethoxy-3,5-pyridindicarbonitril

5



Das Edukt 2-Chlor-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-ethoxy-3,5-pyridindicarbonitril wird analog zu Beispiel 4 - 1. Stufe hergestellt, das Produkt 2-(2-Methoxyethylamino)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-ethoxy-3,5-pyridindicarbonitril wird analog zu Beispiel 4, 2. Stufe hergestellt.

10

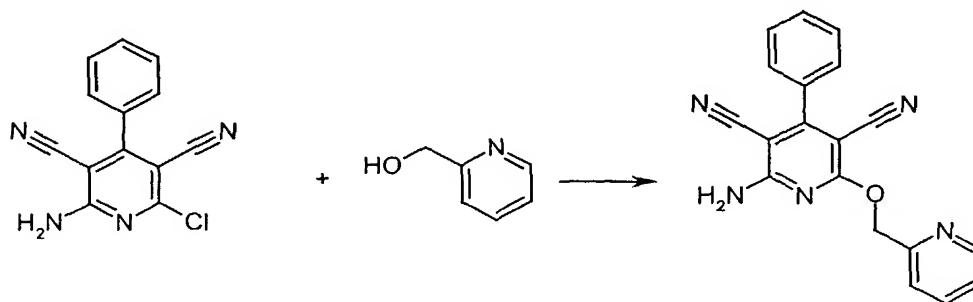
Ausbeute: 54 mg (= 96,5 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 366, gefunden $[M+H]^+ = 367$

15

Beispiel 13

2-Amino-4-phenyl-6-(2-pyridinylmethoxy)-3,5-pyridindicarbonitril



20

102 mg (0,4 mmol) 2-Amino-6-chlor-4-phenyl-3,5-pyridindicarbonitril [Quintela et al., Heterocycles 38, 1299-1305 (1994)] werden zusammen mit 54 mg (0,48 mmol) Kalium tert.butylat in 1,696 g (=1,5 ml, 15,55 mmol) 2-Hydroxymethylpyridin gelöst und ca. 16 h bei 60°C gerührt. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit
5 Wasser gewaschen und i. V. getrocknet.

Ausbeute: 128 mg (= 97,8 % d. Th.)

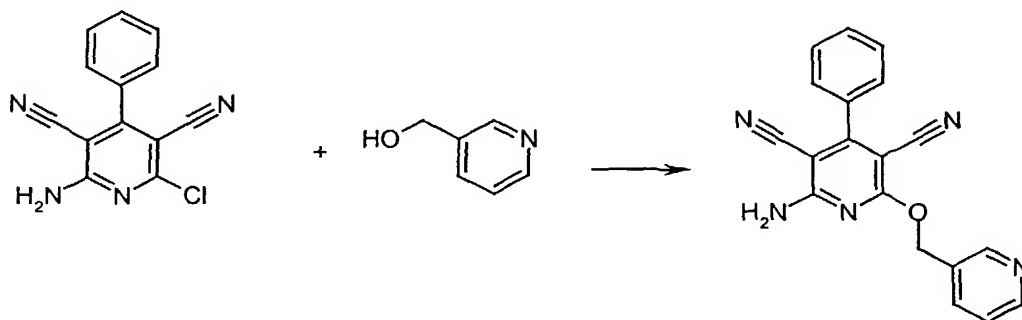
Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 327, gefunden $[M+H]^+ = 328$

NMR-Spektrum: [1H -NMR, DMSO- d_6] 5,55 [2H] s; 7,35 [1H] m; 7,5 [6H] m; 7,85 [1H] m; 8,05 [2H] s breit; 8,6 [1H] m.

10

Beispiel 14

2-Amino-4-phenyl-6-(3-pyridinylmethoxy)-3,5-pyridindicarbonitril



15

102 mg (0,4 mmol) 2-Amino-6-chlor-4-phenyl-3,5-pyridindicarbonitril [Quintela et al., Heterocycles 38, 1299-1305 (1994)] werden zusammen mit 54 mg (0,48 mmol) Kalium tert.butylat in 1,696 g (=1,5 ml, 15,55 mmol) 3-Hydroxymethylpyridin gelöst und ca. 16 h bei 60°C gerührt. Die entstandene Suspension wird mit zwei Tropfen Eisessig angesäuert. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. V. getrocknet.

20

Ausbeute: 130 mg (= 99,7 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 327, gefunden $[M+H]^+ = 328$

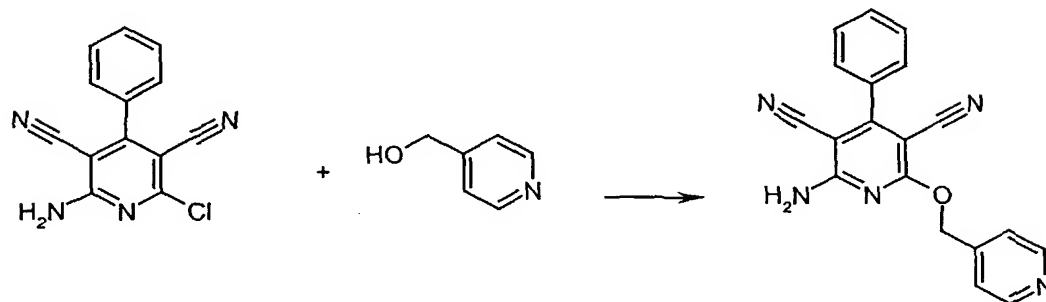
25

NMR-Spektrum: [1H -NMR, DMSO- d_6] 5,5 [2H] s; 7,45 [6H] m; 7,95 [1H] m; 8,1 [2H] s breit; 8,55 [1H] m; 8,8 [1H] d.

Beispiel 15

2-Amino-4-phenyl-6-(4-pyridinylmethoxy)-3,5-pyridindicarbonitril

5



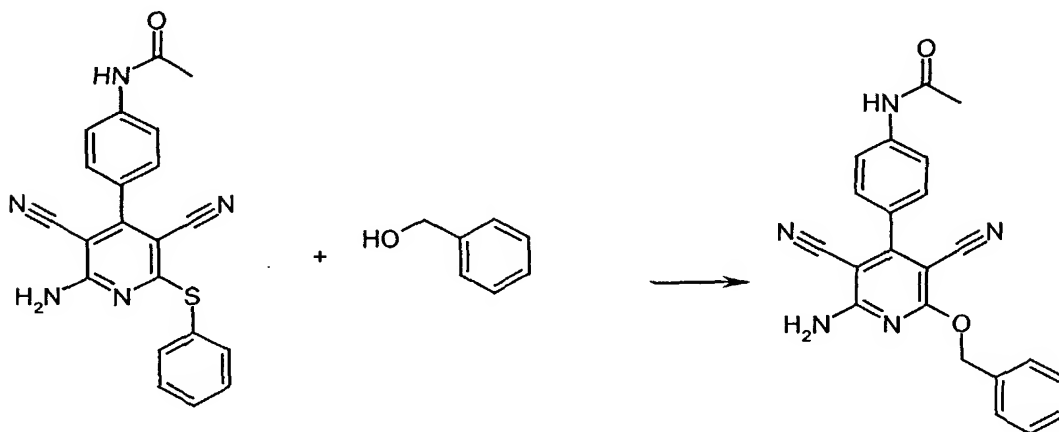
102 mg (0,4 mmol) 2-Amino-6-chlor-4-phenyl-3,5-pyridindicarbonitril [Quintela et al., Heterocycles 38, 1299-1305 (1994)] werden zusammen mit 54 mg (0,48 mmol) Kalium tert.butylat und 131 mg (1,2 mmol) 4-Hydroxymethylpyridin gelöst in 1,5 ml DMSO und ca. 16 h bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit zwei Tropfen Eisessig angesäuert. Die Lösung wird durch präparative HPLC an Reversed Phase Kieselgel gereinigt (Gradient: Wasser + 0,1 % Ameisensäure / Acetonitril 90:10 ⇒ 10:90 in 12 Minuten).

15 Ausbeute: 66 mg (= 50,5 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 327, gefunden $[M+H]^+ = 328$

Beispiel 16

N-{4-[2-amino-6-(benzyloxy)-3,5-dicyano-4-pyridinyl]phenyl}acetamid

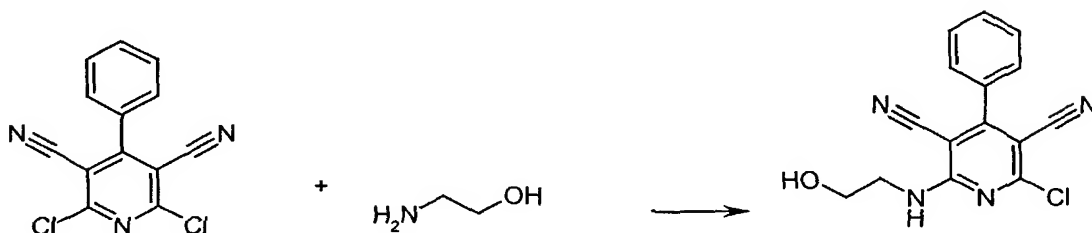


5

58 mg (0,15 mmol) N-{4-[2-Amino-3,5-dicyano-6-(phenylsulfanyl)-4-pyridinyl]-phenyl}acetamid [hergestellt analog Kambe et al., Synthesis, 531-533 (1981)] werden zusammen mit 41 mg (0,3 mmol) Kaliumcarbonat in 1,88 g (=1,8 ml, 17,4 mmol) Benzylalkohol gelöst/suspendiert und 3,5 h bei 100°C gerührt. Der Benzylalkohol wird i.V. abgedampft, der Eindampfrückstand wird durch präparative HPLC an Reversed Phase Kieselgel gereinigt (Gradient: Wasser / Acetonitril 90:10 ⇒ 10:90 in 38 Minuten).

Ausbeute: 38 mg (= 67 % d. Th.)

15 Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 383, gefunden $[M+H]^+ = 384$

Beispiel 17**2-Benzoyloxy-6-(2-hydroxyethylamino)-4-phenyl-3,5-pyridindicarbonitril****5 1. Stufe:****2-Chlor-4-phenyl-6-(2-hydroxyethylamino)-3,5-pyridindicarbonitril**

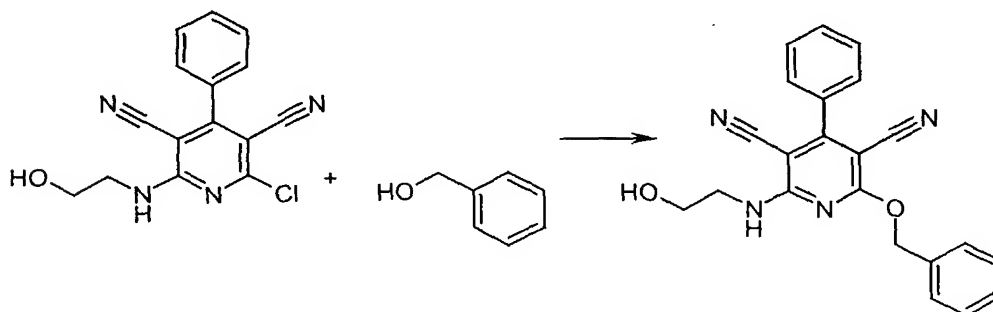
10 1 g (3,65 mmol) 2,6-Dichlor-4-phenyl-3,5-pyridindicarbonitril [Quintela et al., Heterocycles 38, 1299-1305 (1994)] werden zusammen mit 0,33 g (5,47 mmol) 2-Aminoethanol in 3 ml THF gelöst und 8 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC an Reversed Phase Kieselgel gereinigt (Gradient: Wasser + 0,1 % Ameisensäure/Acetonitril 90:10 \Rightarrow 5:95 in 35 Minuten).

15 Ausbeute: 977 mg (= 89,7 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 298, gefunden $[M+H]^+ = 299$

2. Stufe:**2-Benzoyloxy-6-(2-hydroxyethylamino)-4-phenyl-3,5-pyridindicarbonitril**

20



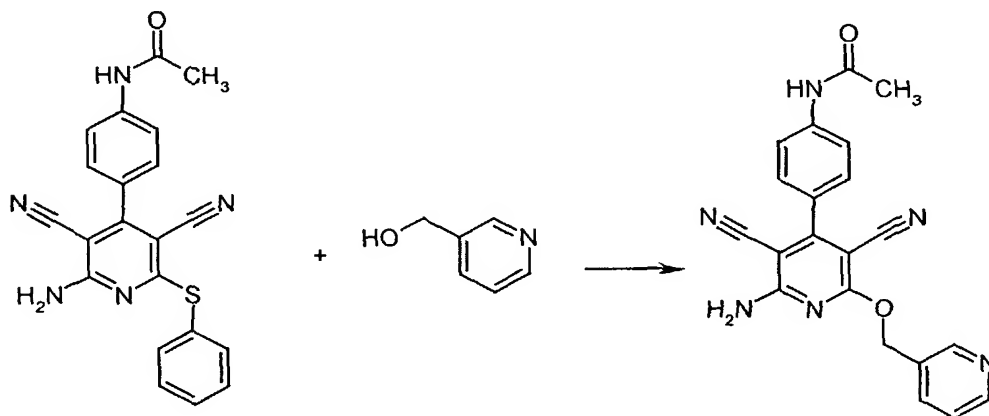
58 mg (0,2 mmol) 2-Chlor-4-phenyl-6-(2-hydroxyethylamino)-3,5-pyridindicarbonitril (Beispiel 17, 1. Stufe) werden zusammen mit 27 mg (0,24 mmol) Kalium tert.butylat in 0,96 g (\approx 1 ml, 8,9 mmol) Benzylalkohol gelöst und ca. 16 h bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch präparative HPLC an Reversed Phase
 5 Kieselgel gereinigt (Gradient: Wasser + 0,1 % Ameisensäure/Acetonitril 90:10 \Rightarrow 5:95 in 35 Minuten).

Ausbeute: 62 mg (= 83,3 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 370, gefunden $[M+H]^+ = 371$

10 Beispiel 18

N-{4-[2-amino-6-(3-pyridylmethoxy)-3,5-dicyano-4-pyridinyl]phenyl}acetamid



15

115 mg (0,3 mmol) N-{4-[2-Amino-3,5-dicyano-6-(phenylsulfanyl)-4-pyridinyl]-phenyl}acetamid [hergestellt analog Kambe et al., Synthesis, 531-533 (1981)] werden zusammen mit 50 mg (0,45 mmol) Kalium tert.butylat in 1,12 g (= 1 ml, 10,3 mmol) 3-Pyridylmethylalkohol gelöst/suspendiert und 2 h bei 60°C gerührt. Der
 20 Niederschlag wird abgesaugt, in einem Gemisch aus Wasser und Ethanol suspendiert und mit 0,3 ml 5N Essigsäure versetzt. Nach Filtration wird durch präparative HPLC an Reversed Phase Kieselgel gereinigt (Gradient: Wasser / Acetonitril 95:5 \Rightarrow 10:90 in 38 Minuten).

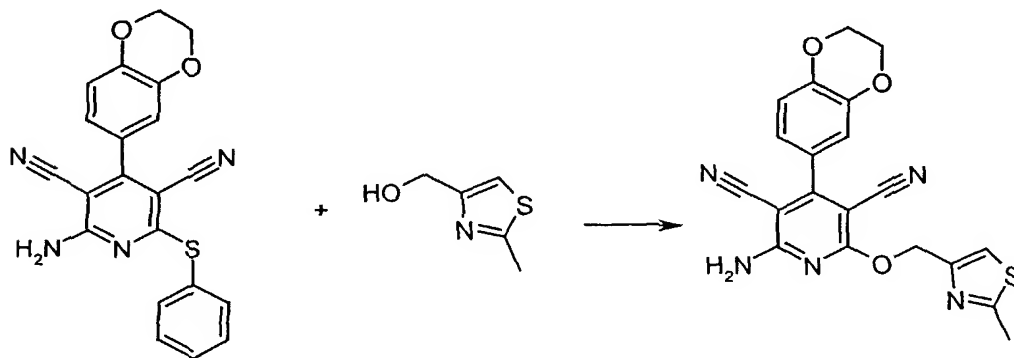
Ausbeute: 24 mg (= 20 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 384, gefunden $[M+H]^+ = 385$

NMR-Spektrum: [^1H -NMR, DMSO- d_6] 2,1 [3H] s; 5,5 [2H] s; 7,45 [3H] m; 7,7 [2H] d; 7,95 [1H] m; 8,1 [2H] s breit; 8,6 [1H] m; 8,8 [1H] s; 10,2 [1H] s .

5 Beispiel 19

2-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-methoxy]-3,5-pyridindicarbonitril



100 mg (0,26 mmol) 2-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-(phenylsulfanyl)-3,5-pyridindicarbonitril [hergestellt analog *Kambe et al.*, *Synthesis*, 531-533 (1981)] werden zusammen mit 44 mg (0,39 mmol) Kalium tert.butylat und 334 mg (2,59 mmol) (2-Methyl-1,3-thiazol-4-yl)methylalkohol in 5 ml 1,2-Dimethoxyethan über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eindampfen der Reaktionslösung i.V. wird der Rückstand durch präparative HPLC an Reversed Phase Kieselgel gereinigt .

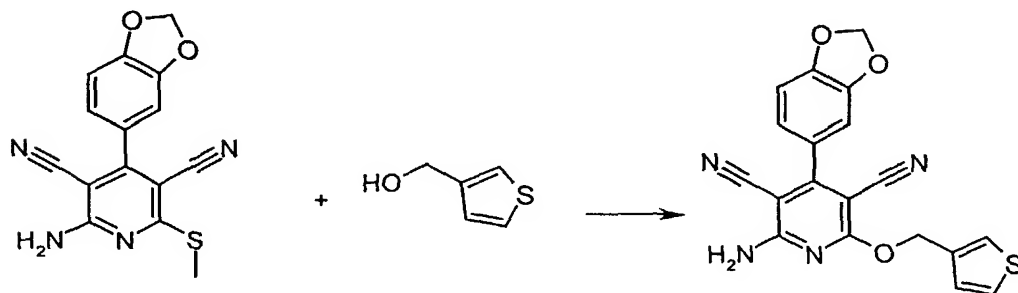
Ausbeute: 41 mg (= 39 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 405, gefunden $[M+H]^+ = 406$

NMR-Spektrum: (^1H -NMR, DMSO- d_6) 2.65 (s, 3H); 4.3 (s, 4H); 5.45 (s, 2H); 7.0 (m, 3H); 7.7 (s, 1H); 8.0 (s breit, 2H).

Beispiel 20

2-Amino-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(3-thienylmethoxy)-3,5-pyridindicarbonitril



5

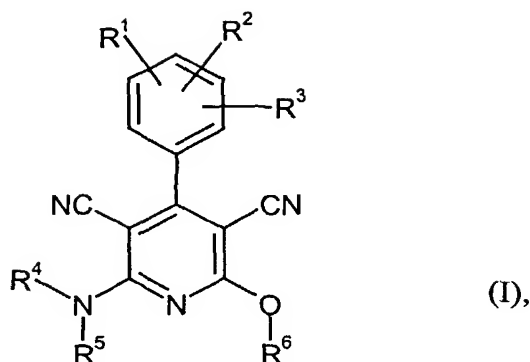
100 mg (0,26 mmol) 2-Amino-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-6-(methylsulfa-
nyl)-3,5-pyridindicarbonitril [hergestellt analog *Dyachenko et al.*, Russian Journal of
Chemistry, Vol. 33, No. 7, 1997, Seiten 1014-1017 oder Vol. 34, No. 4, 1998,
Seiten 557-563] werden zusammen mit 181 mg (1,6 mmol) Kalium tert.butylat und
184 mg (1,6 mmol) 3-Hydroxymethylthiophen 4 h bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen
wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser ge-
waschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. einge-
dampft. Der Rückstand wird aus Diethylether kristallisiert.

15

Ausbeute: 57 mg (= 47 % d. Th.)

Massenspektrum: gesuchte Molmasse: 376, gefunden $[M+H]^+ = 377$

NMR-Spektrum: (^1H -NMR, DMSO- d_6) 5.45 (s, 2H); 6.15 (s, 2H); 7.0–7.15 (m, 3H); 7.25 (d, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.7 (d, 1H); 8.0 (s breit, 2H).

Patentansprüche**1. Verbindungen der Formel (I)**

5

worin

10

15

20

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann, (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R^7 bedeuten,

worin

25

R^7 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das

bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

5

oder

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

10

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten,

15

20 oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

25

und

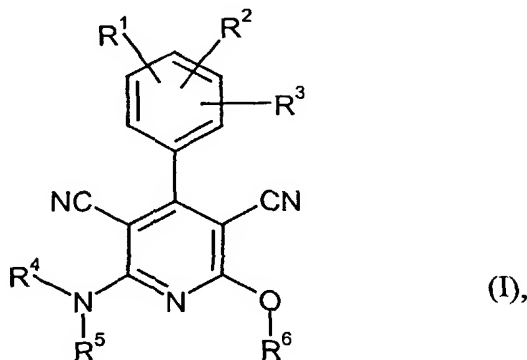
30

R^6 (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate

zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

2. Verbindungen der Formel (I)



worin

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C₁-C₈)-Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₂-C₄)-Alkynyl, Halogen oder (C₆-C₁₀)-Aryloxy substituiert sein kann, (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch

Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R⁷ bedeuten,

worin

R⁷ (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

oder

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeuten,

oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy substituiert sein kann,

und

R^6 (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_1-C_8) -Alkyl bedeutet, wobei Alkyl durch (C_3-C_7) -Cycloalkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_2-C_4) -Alkenyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Amino, Mono- oder Di- (C_1-C_4) -alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate,

ausgenommen jedoch die folgenden Verbindungen der Formel (I), in denen die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die nachstehende Bedeutung haben:

- $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$; $R^6 = \text{Ethyl}$
- $R^1 = 4\text{-Methyl}$; $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$; $R^6 = \text{Ethyl}$
- $R^1 = 3\text{-Methyl}$; $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$; $R^6 = \text{Ethyl}$
- $R^1 = 4\text{-Methoxy}$; $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$; $R^6 = \text{Ethyl}$
- $R^1 = 4\text{-Methoxy}$; $R^2 = 3\text{-Methoxy}$; $R^3 = 5\text{-Methoxy}$; $R^4 = R^5 = H$; $R^6 = \text{Ethyl}$
- $R^1 = 2\text{-Chlor}$; $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$; $R^6 = \text{Ethyl}$
- $R^1 = 4\text{-Chlor}$; $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H$; $R^6 = \text{Ethyl}$

- $R^1 = 3\text{-Methyl}; R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H; R^6 = \text{Ethyl}$
- $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H; R^6 = \text{Methyl}$
- $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H; R^6 = \text{Propyl}$
- $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H; R^6 = \text{Isopropyl}$
- 5 • $R^1 = 2\text{-Hydroxy}; R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H; R^6 = \text{Ethyl}$
- $R^1 = 4\text{-Fluor}; R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H; R^6 = \text{Methyl}$
- $R^1 = 4\text{-Methoxy}; R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = H; R^6 = \text{Methyl}$
- $R^1 = R^2 = -O-CH_2-O-; R^3 = R^4 = R^5 = H; R^6 = \text{Methyl}.$

10 3. Verbindungen nach Anspruch 2,

worin

15 R^1, R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, (C_1-C_4) -Alkoxy, das durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder (C_2-C_4) -Alkenyl substituiert sein kann, $-NH-C(O)-CH_3$ oder $-NH-C(O)-C_2H_5$ bedeuten,

20 oder

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O-$ stehen,

25 R^4 und R^5 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, das durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy oder Cyclopropyl substituiert sein kann, Cyclopropyl, Benzyl oder Pyridylmethyl bedeuten,

oder

30

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann

und

R^6 (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, das durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert ist, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits durch Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können, oder unsubstituiertes (C₄-C₆)-Alkyl bedeutet

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verbindungen nach Anspruch 2,

worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, oder -NH-C(O)-CH₃ bedeuten, wobei die Alkoxyreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder Cyclopropyl substituiert sein können,

oder

R^1 und R^2 an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und für eine Gruppe $-O-CH_2-O-$ stehen,

R^3 Wasserstoff bedeutet,

R^4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, Isopropyl, wobei die Alkylreste ihrerseits durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *n*-Butoxy oder Cyclopropyl substituiert sein können, oder Cyclopropyl bedeutet,

R^5 Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet,

und

R^6 Methyl oder Ethyl bedeutet, die durch Pyridyl, Phenyl, das seinerseits durch Cyano, Nitro, Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *n*-Butoxy oder Amino substituiert sein kann, Hydroxy oder Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy, Isopropoxy, *n*-Butoxy substituiert sind,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5. Verbindungen der Formel (I),

worin

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander (C_1-C_8) -Alkyl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_7) -Cycloalkyl, (C_2-C_4) -Alkenyl, (C_2-C_4) -Alkynyl, Halogen oder (C_6-C_{10}) -Aryloxy substituiert sein kann, (C_6-C_{10}) -Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C_1-C_4) -Alkoxy,

Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, (C₁-C₈)-Alkoxy, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, (C₆-C₁₀)-Aryloxy, Halogen, Cyano, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Amino oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano oder -NH-C(O)- R⁷ bedeuten,

worin

R⁷ (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein kann, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach, unabhängig voneinander, durch Halogen, Nitro, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino substituiert sein kann, bedeutet,

oder

R¹ und R² an benachbarte Phenylringatome gebunden sind und mit den beiden Ringkohlenstoffatomen gemeinsam einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit einem oder zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S bilden, der durch (C₁-C₄)-Alkyl oder Oxo substituiert sein kann,

R⁴ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

und

5 R^5 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann, bedeutet,

10 oder

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus bilden, der ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S im Ring enthalten kann und der ein- bis dreifach, unabhängig voneinander, durch Oxo, Fluor, Chlor, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann,

und

20 R^6 (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl bedeutet, wobei Alkyl durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₂-C₄)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S substituiert sein kann, wobei
25 Aryl und Heteroaryl ihrerseits durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylamino, Nitro, Cyano oder Hydroxy substituiert sein können,

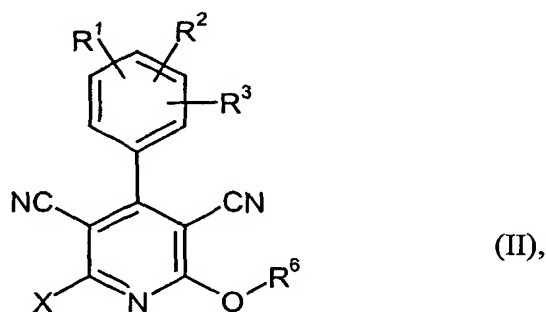
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

30

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 2 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)

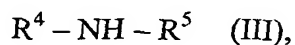
5



in welcher

R^1 , R^2 , R^3 und R^6 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben und X für
 10 eine Abgangsgruppe steht,

mit Verbindungen der Formel (III)



15

in welcher

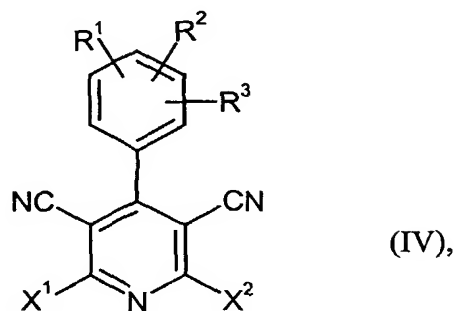
R^4 und R^5 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben,

20

umsetzt

oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)



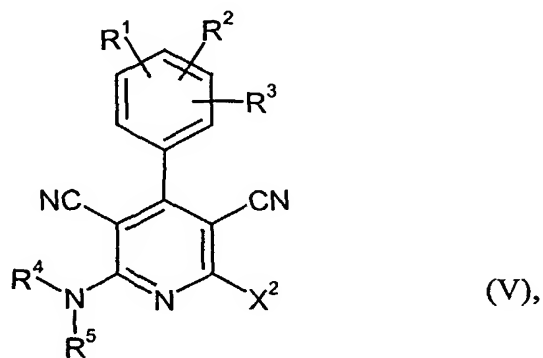
in welcher

5

R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben, und X^1 und X^2 gleich oder verschieden sind und für Abgangsgruppen stehen,

zunächst mit Verbindungen der Formel (III) in Verbindungen der Formel (V)

10

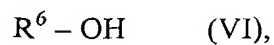


in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben und X^2 für eine Abgangsgruppe steht,

15

überführt und diese dann mit Verbindungen der Formel (VI)



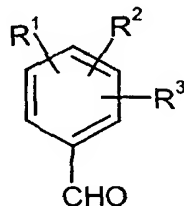
in welcher

R^6 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt

oder

[C] für den Fall, dass in Verbindungen der Formel (I) R^4 und R^5 jeweils für Wasserstoff stehen, Verbindungen der Formel (VII)



(VII),

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart einer Base mit Malodinitril und Verbindungen der Formel (VI) umsetzt.

7. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 3 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

8. Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 4 definiert, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

9. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems (kardiovaskulären Erkrankungen).
- 5 11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalbereichs und Krebs.
- 10 12. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von inflammatorischen und neuroinflammatorischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen und Schmerzzuständen.
- 15 13. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege, von Leberfibrose und Leberzirrhose und Diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01758

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/85 A61K31/4418 C07D405/04 C07D417/12 C07D409/12
 A61K31/443 A61K31/4436 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 06237 A (KAWAGUCHI KENICHI ; HARADA HIRONORI (JP); HIRANO YUUSUKE (JP); OKAZ) 24 January 2002 (2002-01-24) claims page 59 -page 84; examples ---	1-9, 11
P, Y	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ; BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12 April 2001 (2001-04-12) the whole document ---	1-13
P, Y	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30 August 2001 (2001-08-30) claims 1,5 ---	1-13
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 July 2002

Date of mailing of the international search report

02/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01758

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US ; XP002206424 order numbers: OTVBB01875, OTVBB01873; CAS-RN: 30464-14-3, 30464-23-4 & "Ambinter Exploratory Library" 21 January 2002 (2002-01-21) , AMBINTER , 75016 PARIS, FRANCE</p> <p>---</p>	2-4,9
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; XP002206425 order number: OTVBB01901; CAS-RN: 281212-89-3 & "Otava Building Blocks" 2 January 2002 (2002-01-02) , OTAVA , 03187 KYIV-187, UKRAINE</p> <p>---</p>	2,3,9
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; XP002206426 order number: 5728385; CAS-RN 420097-93-4 & "ChemBridge Product List" 17 January 2002 (2002-01-17) , CHEMBRIDGE CORPORATION , 92127 SAN DIEGO, US</p> <p>---</p>	2,3,9
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; XP002206427 order numbers: BAS0336394, BAS0316884, BAS0381666; CAS-RN 299945-27-0, 296266-74-5, 292853-15-7 & "AsInEx Compound Collection" 10 May 2001 (2001-05-10) , ASINEX , 123182 MOSCOW, RUSSIA</p> <p>---</p>	2-4,9
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; XP002206428 order numbers: 1630-076, 1630-0610, 2326-3153; CAS-RN 292853-14-6, 292853-13-5, 303206-73-7 & "ChemDiv Inc. Product Library" 26 April 2001 (2001-04-26) , CHEMDIV INC. , 9212 SAN DIEGO, US</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	2-4,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01758

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; XP002206429 order number NS32043; CAS-RN 295807-26-0 & "Pharma Library Collection" 14 May 2001 (2001-05-14), NANOSYN COMBINATORIAL SYNTHESIS INC., 94043-2213 MOUNTAIN VIEW, US ---	2-4,9
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; QUINTELA, JOSE MARIA ET AL: "Reactivity of heterocyclic compounds. V. Behavior of 6-alkoxy-2-amino-(or chloro)-4-aryl-3,5-dicyanopyridines in the presence of nucleophiles" retrieved from STN Database accession no. 103:37345 XP002206430 Verbindung mit CAS-RN 97124-95-3 abstract & AN. QUIM., SER. C (1984), 80(3), 268-72 , ---	2-6,9
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; QUINTELA, J. MARIA ET AL: "Reactivity of heterocyclic compounds. III. Behavior of 6-alkoxy-2-amino(or hydroxy)-3,5-dicyanopyridines toward electrophiles" retrieved from STN Database accession no. 102:6139 XP002206431 Verbindungen mit CAS-RN 93516-36-0, 93516-37-1 abstract & AN. QUIM., SER. C (1983), 79(3), 368-72 , --- -/--	2-5,9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01758

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FUENTES L ET AL: "AMALGAM (NA.HG) REDUCTION OF SOME 4-SUBSTITUTED-2-AMINO-3,5-DICYANO-6 -METHOXYPYRIDINES. NEW EVIDENCE REGARDING THE OXIDATION STEP IN THEIR SYNTHESIS" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, PROVO, UT, US, no. 36, March 1999 (1999-03), pages 481-483, XP001080661 ISSN: 0022-152X examples 3B-3D ---	2-4,9
X	SEADA, M. ET AL: "Reactions with 2-amino-3,5-dicyanopyridines" ORIENT. J. CHEM. (1989), 5(4), 273-80 , XP001087530 cited in the application page 273; example IA A page 277; examples IA-ID	6,9 2-5
X	CASTEDO, LUIS ET AL: "Synthesis and pharmacological activity of some nitrofuraldehyde cyanopyridine derivatives" EUR. J. MED. CHEM.--CHIM. THER. (1984), 19(6), 555-7 , XP000108754 cited in the application page 556, column 2; examples 1A-1F A page 556, column 1; examples 1A-1F	6,9 2-5
X	BALLANTYNE, BRYAN: "Acute toxicity and primary irritancy of 2-amino-3,5-dicyano-4-o- chlorophenyl-6-ethoxypyridine" DRUG CHEM. TOXICOL. (1977) (1985), 8(3), 171-82 , XP001087531 cited in the application A page 172, line 2	9 2-5
X	QUINTELA J M ET AL: "A Ready One-pot Preparation for 7-Oxa(or thia)-3,4,6-triazabenz'd,e!a nthracene and 7-Oxa-3,4,6,9-tetrazabenz'd,e!anthracene Derivatives" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 52, no. 31, 29 July 1996 (1996-07-29), pages 10497-10506, XP004104034 ISSN: 0040-4020 cited in the application A page 10498; examples 2A-2F	6,9 2-5

	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/01758

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MISHRIKY, N. ET AL: "New pyridinecarbonitriles from fluoro arylpropenones" RECL. TRAV. CHIM. PAYS-BAS (1994), 113(1), 35-9 , XP001088104 cited in the application page 36; figure 3 ----	6,9
X	CABRERIZO, M. ANGELES ET AL: "Synthesis of heterocycles. III. 2-Amino-3,5-dicyano-4-aryl-6-alkoxy pyridines from benzylidenemalononitriles" AN. QUIM. (1974), 70(12), 951-8 , XP001088834 page 952; table 1 ----	2-4,6,9
X	ALVAREZ-INSUA, A. S. ET AL.: "Synthesis of Heterocyclic Compounds. II. A Simple One-Step Synthesis of Pyridines from Aldehydes and Malononitrile" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, vol. 7, 1970, pages 1305-1309, XP001088019 page 1305 -page 1306; tables I,II ----	2-4,6,9
A	POULSEN S-A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: NEW OPPORTUNITIES FOR FUTURE DRUGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 6, 1998, pages 619-641, XP000985735 ISSN: 0968-0896 cited in the application the whole document ----	1-13
A	BROADLEY, K. J.: "Drugs modulating adenosine receptors as potential therapeutic agents for cardiovascular diseases" EXPERT OPINIONS ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 10, no. 11, 2000, pages 1669-1692, XP001084100 cited in the application the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/01758

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0206237	A	24-01-2002	AU	6952901 A		30-01-2002
			WO	0206237 A1		24-01-2002
<hr/>						
WO 0125210	A	12-04-2001	DE	19947154 A1		04-10-2001
			AU	7778000 A		10-05-2001
			BR	0014679 A		02-07-2002
			WO	0125210 A2		12-04-2001
			NO	20021449 A		07-05-2002
<hr/>						
WO 0162233	A	30-08-2001	AU	5464301 A		03-09-2001
			WO	0162233 A2		30-08-2001
			US	2001027196 A1		04-10-2001
<hr/>						

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D213/85 A61K31/4418 C07D405/04 C07D417/12 C07D409/12
 A61K31/443 A61K31/4436 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 02 06237 A (KAWAGUCHI KENICHI ; HARADA HIRONORI (JP); HIRANO YUUSUKE (JP); OKAZ) 24. Januar 2002 (2002-01-24) Ansprüche Seite 59 -Seite 84; Beispiele ---	1-9, 11
P,Y	WO 01 25210 A (STASCH JOHANNES PETER ; BAUSER MARCUS (DE); VAUPEL ANDREA (DE); BAY) 12. April 2001 (2001-04-12) das ganze Dokument ---	1-13
P,Y	WO 01 62233 A (HOFFMANN LA ROCHE) 30. August 2001 (2001-08-30) Ansprüche 1,5 --- -/-	1-13

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Juli 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/08/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kollmannsberger, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US ; XP002206424 order numbers: OTVBB01875, OTVBB01873; CAS-RN: 30464-14-3, 30464-23-4 & "Ambinter Exploratory Library" 21. Januar 2002 (2002-01-21) , AMBINTER , 75016 PARIS, FRANCE</p> <p>---</p>	2-4,9
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; XP002206425 order number: OTVBB01901; CAS-RN: 281212-89-3 & "Otava Building Blocks" 2. Januar 2002 (2002-01-02) , OTAVA , 03187 KYIV-187, UKRAINE</p> <p>---</p>	2,3,9
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; XP002206426 order number: 5728385; CAS-RN 420097-93-4 & "ChemBridge Product List" 17. Januar 2002 (2002-01-17) , CHEMBRIDGE CORPORATION , 92127 SAN DIEGO, US</p> <p>---</p>	2,3,9
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; XP002206427 order numbers: BAS0336394, BAS0316884, BAS0381666; CAS-RN 299945-27-0, 296266-74-5, 292853-15-7 & "AsInEx Compound Collection" 10. Mai 2001 (2001-05-10) , ASINEX , 123182 MOSCOW, RUSSIA</p> <p>---</p>	2-4,9
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; XP002206428 order numbers: 1630-076, 1630-0610, 2326-3153; CAS-RN 292853-14-6, 292853-13-5, 303206-73-7 & "ChemDiv Inc. Product Library" 26. April 2001 (2001-04-26) , CHEMDIV INC. , 9212 SAN DIEGO, US</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	2-4,9

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS 'Online! Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; XP002206429 order number NS32043; CAS-RN 295807-26-0 & "Pharma Library Collection" 14. Mai 2001 (2001-05-14), NANOSYN COMBINATORIAL SYNTHESIS INC., 94043-2213 MOUNTAIN VIEW, US</p> <p>---</p>	2-4,9
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; QUINTELA, JOSE MARIA ET AL: "Reactivity of heterocyclic compounds. V. Behavior of 6-alkoxy-2-amino-(or chloro)-4-aryl-3,5-dicyanopyridines in the presence of nucleophiles" retrieved from STN Database accession no. 103:37345 XP002206430 Verbindung mit CAS-RN 97124-95-3 Zusammenfassung & AN. QUIM., SER. C (1984), 80(3), 268-72 ,</p> <p>---</p>	2-6,9
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; QUINTELA, J. MARIA ET AL: "Reactivity of heterocyclic compounds. III. Behavior of 6-alkoxy-2-amino(or hydroxy)-3,5-dicyanopyridines toward electrophiles" retrieved from STN Database accession no. 102:6139 XP002206431 Verbindungen mit CAS-RN 93516-36-0, 93516-37-1 Zusammenfassung & AN. QUIM., SER. C (1983), 79(3), 368-72 ,</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	2-5,9

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FUENTES L ET AL: "AMALGAM (NA.HG) REDUCTION OF SOME 4-SUBSTITUTED-2-AMINO-3,5-DICYANO-6 -METHOXYPYRIDINES. NEW EVIDENCE REGARDING THE OXIDATION STEP IN THEIR SYNTHESIS" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, PROVO, UT, US, Nr. 36, März 1999 (1999-03), Seiten 481-483, XP001080661 ISSN: 0022-152X Beispiele 3B-3D ---	2-4,9
X	SEADA, M. ET AL: "Reactions with 2-amino-3,5-dicyanopyridines" ORIENT. J. CHEM. (1989), 5(4), 273-80 , XP001087530 in der Anmeldung erwähnt Seite 273; Beispiel IA A Seite 277; Beispiele IA-ID ---	6,9 2-5
X	CASTEDO, LUIS ET AL: "Synthesis and pharmacological activity of some nitrofuraldehyde cyanopyridine derivatives" EUR. J. MED. CHEM.--CHIM. THER. (1984), 19(6), 555-7 , XP000108754 in der Anmeldung erwähnt Seite 556, Spalte 2; Beispiele 1A-1F A Seite 556, Spalte 1; Beispiele 1A-1F ---	6,9 2-5
X	BALLANTYNE, BRYAN: "Acute toxicity and primary irritancy of 2-amino-3,5-dicyano-4-o- chlorophenyl-6-ethoxypyridine" DRUG CHEM. TOXICOL. (1977) (1985), 8(3), 171-82 , XP001087531 in der Anmeldung erwähnt A Seite 172, Zeile 2 ---	9 2-5
X	QUINTELA J M ET AL: "A Ready One-pot Preparation for 7-Oxa(or thia)-3,4,6-triazabenz'd,e!anthracene and 7-Oxa-3,4,6,9-tetrazabenz'd,e!anthracene Derivatives" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 52, Nr. 31, 29. Juli 1996 (1996-07-29), Seiten 10497-10506, XP004104034 ISSN: 0040-4020 in der Anmeldung erwähnt A Seite 10498; Beispiele 2A-2F ---	6,9 2-5

	-/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MISHRIKY, N. ET AL: "New pyridinecarbonitriles from fluoro arylpropenones" RECL. TRAV. CHIM. PAYS-BAS (1994), 113(1), 35-9 , XP001088104 in der Anmeldung erwähnt Seite 36; Abbildung 3 ----	6,9
X	CABRERIZO, M. ANGELES ET AL: "Synthesis of heterocycles. III. 2-Amino-3,5-dicyano-4-aryl-6-alkoxypyridines from benzylidenemalononitriles" AN. QUIM. (1974), 70(12), 951-8 , XP001088834 Seite 952; Tabelle 1 ----	2-4,6,9
X	ALVAREZ-INSUA, A. S. ET AL.: "Synthesis of Heterocyclic Compounds. II. A Simple One-Step Synthesis of Pyridines from Aldehydes and Malononitrile" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, Bd. 7, 1970, Seiten 1305-1309, XP001088019 Seite 1305 -Seite 1306; Tabellen I,II ----	2-4,6,9
A	POULSEN S-A ET AL: "ADENOSINE RECEPTORS: NEW OPPORTUNITIES FOR FUTURE DRUGS" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, Bd. 6, 1998, Seiten 619-641, XP000985735 ISSN: 0968-0896 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----	1-13
A	BROADLEY, K. J.: "Drugs modulating adenosine receptors as potential therapeutic agents for cardiovascular diseases" EXPERT OPINIONS ON THERAPEUTIC PATENTS, Bd. 10, Nr. 11, 2000, Seiten 1669-1692, XP001084100 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/01758

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0206237	A	24-01-2002	AU	6952901 A	30-01-2002
			WO	0206237 A1	24-01-2002
<hr/>					
WO 0125210	A	12-04-2001	DE	19947154 A1	04-10-2001
			AU	7778000 A	10-05-2001
			BR	0014679 A	02-07-2002
			WO	0125210 A2	12-04-2001
			NO	20021449 A	07-05-2002
<hr/>					
WO 0162233	A	30-08-2001	AU	5464301 A	03-09-2001
			WO	0162233 A2	30-08-2001
			US	2001027196 A1	04-10-2001
<hr/>					